



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Amiloidose Hepática: um Caso Clínico

Beatriz Maria Ribeiro Rodrigues Lourenço

JUNHO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Amiloidose Hepática: um Caso Clínico

Beatriz Maria Ribeiro Rodrigues Lourenço

Orientado por:

Dra. Cilénia Baldaia

JUNHO'2018

Resumo: A amiloidose AA é uma patologia multissistémica, associada a um processo inflamatório crónico, na qual ocorre deposição de uma proteína de fase aguda, a proteína amiloide A sérica. Apesar de o envolvimento hepático ser frequente, na grande maioria dos casos tem apresentação subclínica. Hepatomegalia e testes de função hepática no limite superior do normal, em especial a fosfatase alcalina, são os achados mais frequentes. Os autores descrevem o caso clínico de um doente renal crónico com espondilartropatia seronegativa sob terapêutica biológica com sintomatologia inicial inespecífica e alteração das provas hepáticas com padrão laboratorial colestático. Os diversos diagnósticos diferenciais de colestase foram sequencialmente excluídos e o diagnóstico definitivo de amiloidose AA apenas foi possível após biópsia hepática. O atraso diagnóstico e a disfunção renal e hepática progressivas não possibilitaram a estabilização do doente, apesar do tratamento com tocilizumab, tendo este falecido 2 anos após o início da sintomatologia.

Palavras-chave: Amiloidose AA, Espondilite Anquilosante, Amiloidose hepática, Colestase, Tocilizumab.

Summary: AA amyloidosis is a multisystemic disorder associated with a chronic inflammatory disease in which deposition of an acute phase protein, serum amyloid A protein, occurs. Although hepatic involvement is frequent, most cases have subclinical presentation. Hepatomegaly and liver function tests in the upper limit of normal, especially alkaline phosphatase, are the most frequent findings. The authors describe the clinical case of a chronic renal patient and seronegative spondylarthropathy under biological therapy with nonspecific initial symptomatology associated with a cholestatic laboratory standard. The various differential diagnoses of cholestasis were sequentially excluded and definitive diagnosis of AA amyloidosis was only possible after liver biopsy. Diagnostic delay and progressive renal and hepatic dysfunction did not allow stabilization of the patient despite treatment with tocilizumab, who died 2 years after symptom onset.

Key-words: Amyloidosis AA, Ankylosing spondylitis, Hepatic amyloidosis, Cholestasis, Tocilizumab.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	5
Introdução	6
Caso Clínico	8
Agradecimentos.....	16
Referências Bibliográficas	17
Quadros e Figuras	21
Anexos.....	24

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AAS – proteína amiloide A sérica

AINE – anti-inflamatório não-esteróide

AMA – anticorpos antimitocondriais

ANA – anticorpos antinucleares

EA – espondilite anquilosante

FA – fosfatase alcalina

GGT – gama glutamil transferase

HCV – vírus hepatite C

IQR – interquartil range (intervalo interquartil)

LSN – limite superior do normal

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – proteína C reativa

RAGE – receptor for advanced glycation endproducts (recetor dos produtos finais da glicação avançada)

RM – ressonância magnética

TFG – taxa de filtração glomerular

TNF – tumor necrosis factor (fator de necrose tumoral)

VBIH – vias biliares intra-hepáticas

Introdução

A amiloidose é um processo patológico que abrange um espectro de manifestações resultantes da deposição extracelular de fibrilhas de proteína amiloide. Até à data, foram identificadas 36 fibrilhas de proteína amiloide diferentes (Quadro 2 – Anexos). A nomenclatura da amiloidose adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) baseia-se na composição química da proteína depositada, uma vez que a sintomatologia e respetivo tratamento diferem bastante entre os diversos tipos ^[1].

As proteínas responsáveis pelos tipos mais frequentes de amiloidose sistémica são produzidas na presença de outras patologias. Os doentes com amiloidose AL (previamente conhecida como amiloidose primária) têm uma patologia da medula óssea concomitante, e os indivíduos com amiloidose AA (previamente conhecida como amiloidose secundária) possuem uma patologia inflamatória crónica simultânea ^[2]. De acordo com os dados do Centro Nacional de Amiloidose de Inglaterra, a amiloidose AA é o segundo tipo mais frequentemente diagnosticado (sendo que a amiloidose AL é o mais comum), com uma incidência aproximada de 10.5% (Figura 3 – Anexos) ^[3].

A deposição de amiloide pode envolver qualquer órgão, de forma isolada ou sistémica. Os principais sintomas são inespecíficos, tais como, fadiga e perda de peso. Assim, frequentemente, o diagnóstico clínico definitivo só é estabelecido quando os sintomas refletem o envolvimento de um órgão específico ^[4]. O envolvimento de órgãos como o coração, rins e nervos periféricos é mais frequente ^[5].

A disfunção hepática pode ocorrer tanto na amiloidose AL, como na amiloidose AA. Habitualmente manifesta-se de modo subclínico, mas pode manifestar-se por hepatomegalia, icterícia moderada e, raramente, colestase moderada a grave ^[6].

A colestase ocorre quando há uma perturbação da formação ou do fluxo da biliar. Pode ser assintomática ou manifestar-se como fadiga, prurido, dor no hipocôndrio direito ou icterícia. São marcadores séricos precoces a elevação da fosfatase alcalina (FA) e da gamaglutamil-transferase (GGT) e, num estadio mais tardio, da bilirrubina conjugada. Quando persiste por mais de 6 meses, é considerada crónica ^[7].

O diagnóstico diferencial de colestase intra e extra-hepática em adultos é extenso. Consideram-se duas formas: hepatocelular e colangiocelular/biliar (Quadro 3 – Anexos) ^[8]. A amiloidose hepática é responsável por um padrão de colestase hepatocelular ^[9].

Os autores descrevem o caso clínico de um doente renal crónico com espondilartropatia seronegativa sob terapêutica biológica com sintomatologia inicial inespecífica, associada a um padrão laboratorial colestático. Os diversos diagnósticos diferenciais de colestase foram, sequencialmente, excluídos, sendo que o diagnóstico definitivo de amiloidose AA apenas foi possível após biópsia hepática. O atraso diagnóstico e a disfunção renal e hepática progressiva não possibilitaram a estabilização do doente, tendo este falecido 2 anos após o início da sintomatologia.

Desta forma, o principal objetivo deste trabalho é descrever as peculiaridades da expressão hepática da amiloidose e, concomitantemente, salientar as dificuldades do processo diagnóstico.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 53 anos, caucasiano, observado em consulta de Hepatologia por queixas de emagrecimento e prurido, elevação dos valores de gama glutamil transferase (GGT) mais de cinco vezes o limite superior do normal (500 U/L) e de fosfatase alcalina (FA) uma vez e meia superior ao limite superior do normal (160 U/L). Não apresentava alterações dos valores de bilirrubina ou das aminotransferases.

Dos seus antecedentes pessoais médicos, destaca-se o diagnóstico de espondilite anquilosante aos 20 anos de idade, sendo seguido na consulta de Reumatologia desde então e medicado com etanercept durante 10 anos. A terapêutica foi interrompida, há 1 ano atrás, por suspeita de hepatotoxicidade (colestase bioquímica) tendo sido substituída por golimumab, com persistência das referidas alterações.

Por outro lado, no contexto de uma nefropatia por AINEs, tinha sido submetido, há 10 anos, a transplante renal de dador vivo. Realizava desde então terapêutica imunossupressora com prednisolona, tacrolimus e micofenolato de mofetil. No entanto, na sequência de disfunção do excerto, apresentava, à data da primeira consulta de Hepatologia, uma doença renal crónica de novo (ureia 186 mg/dL, creatinina 4.31 mg/dL, TFG 14.6 mL/min/1.73m²), com necessidade de diálise peritoneal. Apresenta, ainda, uma coagulopatia com deficit do fator VII, e história de úlcera duodenal complicada por hemorragia digestiva alta (HDA) há 2 anos. Era portador de marcadores virais e autoimunes negativos e valores séricos normais de cobre, ceruloplasmina, alfa1-antitripsina, ferro, saturação de transferrina e ferritina. Tinha efetuado uma biópsia de tecido adiposo abdominal que era negativa para a deposição de amilóide.

Adicionalmente tomava omeprazol, atenolol, nifedipina, sinvastatina e pregabalina.

A ressonância magnética abdominal superior com colangiografia revelava que o fígado tinha dimensões normais, contornos regulares e parênquima homogéneo. Apresentava ligeira irregularidade das vias biliares intra-hepáticas (VBIH) bem como da vertente proximal da via biliar principal e uma ligeira esplenomegália homogénea. Realizou, ainda FibroScan com um valor de 38.5 kPa (IQR 20%, taxa de sucesso 100%). Recusou a realização de biópsia transjugular com correção dos fatores de coagulação.

Cerca de 1 ano depois, regressa à Consulta referindo aumento do volume do abdómen, inicialmente com dor no epigastro e hipocôndrio direito. Objetivou-se

hepatomegalia e uma massa epigástrica dura. Ecograficamente a massa epigástrica era expressão de volumosa hepatomegalia sem nódulos definíveis por esta técnica (Figura 1).

Realizou biópsia hepática transjugular, após correção com plaquetas e fator VII recombinante. O gradiente de pressão entre a veia porta e supra-hepática era de 7 mmHg, sugestivo de hipertensão portal sinusoidal. Histologicamente o tecido hepático apresentava extensos depósitos de material hialino extracelular em localização perisinusoidal comprimindo as trabéculas hepatocelulares, na parede das pequenas artérias dos espaços porta, ou em grandes áreas substituindo o tecido hepático. Este material corava no vermelho do Congo com birrefringência verde na microscopia de luz polarizada. No estudo imunohistoquímico observou-se positividade intensa para a proteína AA (Figura 2), concluindo assim pelo diagnóstico de Amiloidose AA.

Posteriormente o doente iniciou tocilizumab durante 3 meses até ser internado por hemorragia digestiva alta grave e recorrente. Nessa fase da sua evolução apresentava uma lesão vascular tipo Dieulafoy do corpo gástrico. Esta lesão foi intratável por vários métodos endoscópicos. Foi submetido a primeira cirurgia com rafia do vaso. Por recidiva da hemorragia foi submetido a ressecção gástrica em cunha, tendo falecido esta segunda intervenção cirúrgica, por quadro de choque séptico e CID. A peça de ressecção revelava infiltração por amiloide na parede dos vasos da parede gástrica.

A evolução analítica do doente, desde a primeira consulta de Hepatologia e a data da colheita da história, encontra-se reportada no Quadro 1.

Discussão

A amiloidose é uma doença com uma incidência estimada de 2 por milhão, mais frequente no sexo masculino, e cuja idade média de apresentação é de 55-60 anos ^[10-12]. É causada pela deposição extracelular de proteínas fibrilares, designadas de amiloide^[5]. Amiloide é definida como uma substância que cora positivamente com vermelho do Congo, exhibe birrefringência verde na microscopia com luz polarizada, por agregados de, aproximadamente, 10 nm de fibrilas largas na microscopia eletrónica, configuração de folha com pregueamento beta em análise radiográfica e resistência a proteases, para além de pronases ^[13]. A deposição de grandes quantidades de fibrilas pode alterar a arquitetura do tecido e, consequentemente, provocar disfunção de órgão. Por outro lado, o amiloide também pode causar disfunção de órgão ao interagir com recetores locais, tais como RAGE ^[6].

A amiloidose é classificada com base na composição química das fibrilas de amiloide e nas suas proteínas precursoras. Existem 2 tipos principais de amiloidose. O primeiro, AL, associada a discrasias das células plasmáticas e doenças linfoproliferativas ^[6]. O segundo, AA, diagnóstico final do caso clínico exposto, associado a doenças ou estados inflamatórios crónicos. É caracterizado por uma resposta de fase aguda mantida, na qual ocorre produção elevada e persistente de proteína amiloide A sérica (AAS). AAS é uma apolipoproteína de partículas lipoproteicas de elevada densidade, produzidas predominantemente no fígado e é, tal como a PCR, a proteína de fase aguda mais dinâmica. Até 10% dos indivíduos com valores persistentemente elevados de AAS podem desenvolver amiloidose AA ^[5].

O doente em causa possuía uma doença inflamatória crónica. A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crónica reumatológica de etiologia desconhecida, que pertence ao grupo das espondilartropatias ^[14]. Para além da sintomatologia característica (Quadro 4 - Anexos), a EA também pode ter manifestações extra-articulares ou estar associada a outras patologias, sendo que, num estudo finlandês de 1993, a amiloidose tinha sido determinada como a causa direta de morte em cerca de 13% dos doentes com EA em follow-up prolongado ^[15]. No entanto, a amiloidose clinicamente manifesta é rara, tendo sido relatada, num estudo de 2007 uma prevalência de depósitos de amiloide em 7% dos doentes em follow-up prolongado, e em todos a manifestação clínica foi subclínica ^[16]. Por outro lado, o tratamento das artropatias inflamatórias com agentes biológicos, ao reduzir a produção de AAS, tem diminuído a

incidência da amiloidose AA, de 32% durante 1987-95 para 6.8% durante 2009-12 ^[17]. Apesar de o desenvolvimento da amiloidose AA poder ser rápido, a latência média entre a apresentação da doença inflamatória crónica e a amiloidose clinicamente significativa é de, aproximadamente, duas décadas ^[18].

Os principais sintomas da amiloidose são inespecíficos, tais como, fadiga e perda de peso, sintomas relatados pelo doente em causa. No entanto, o diagnóstico clínico definitivo é apenas passível de ser estabelecido quando os sintomas refletem o envolvimento de um órgão específico ^[4].

Na amiloidose AA, apesar de ser frequente a deposição de amiloide no baço, trato gastrointestinal e fígado, o envolvimento renal é a manifestação clínica predominante, pelo que 97% dos doentes, na altura do diagnóstico, apresentam elevações significativas da creatinina e proteinúria, e 11% doença renal estadio 5 ^[19].

No caso da amiloidose hepática, a proteína amiloide deposita-se no parênquima, ao longo dos sinusóides no espaço de Disse, ou na parede dos vasos sanguíneos. Apesar de frequente, o envolvimento hepático é assintomático na maioria dos casos e está associado a um estadio mais avançado da doença. Num estudo prévio foi reportado que o envolvimento hepático na amiloidose AA correlaciona-se com um mau prognóstico, sendo que a sobrevida a 5 anos é de 43% e 72% nos casos com e sem envolvimento hepático, respetivamente ^[20]. Hepatomegalia e testes de função hepática no limite superior do normal, em especial a FA, são os achados mais frequentes ^[21]. A elevação marcada dos valores de FA tem sido referida como um marcador útil de mau prognóstico na amiloidose hepática ^[22-25]. É importante salientar que neste doente, apenas se verificou uma elevação mais significativa dos valores de GGT e valores de FA ligeiramente acima do limite superior do normal. A elevação da GGT não foi reconhecida como fator de prognóstico na amiloidose.

Quando as análises laboratoriais revelam valores de FA 1,5 vezes superiores ao limite superior do normal (LSN) e valores de GGT 3 vezes superiores ao LSN, deve ser realizada uma abordagem sistemática do doente, incluindo, história clínica, exame objetivo e ecografia abdominal. No diagnóstico diferencial devem ser considerados diagnósticos como doença hepática alcoólica, lesão hepática induzida por fármacos, doenças obstrutivas dos ductos biliares e colangite biliar primária ^[8, 26].

O primeiro diagnóstico diferencial foi excluído, uma vez que o doente não tinha antecedentes de hábitos alcoólicos.

Por outro lado, foi considerada a hipótese de lesão hepática induzida por fármaco, uma vez que o doente fazia terapêutica crónica com vários fármacos. Não existem biomarcadores séricos ou alterações histológicas características que permitam identificar o fármaco causador da toxicidade. O diagnóstico é especialmente difícil quando ocorre em doentes que tomam múltiplos fármacos, sendo que cada um pode ser hepatotóxico ou pode atuar sinergicamente com outro fármaco ^[27].

O doente em causa, na sequência do diagnóstico de espondilite anquilosante, realizava terapêutica crónica com um inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Apesar de raros, existem casos documentados de hepatotoxicidade induzida pelo etanercept ^[28, 29]. Salienta-se que alguns estudos demonstraram a eficácia do tratamento de amiloidose AA consequente a espondilite anquilosante com etanercept ^[28]. Estudos prévios propõem mecanismos de hepatotoxicidade diferentes para os diversos inibidores do TNF-alfa ^[30, 31], e neste pressuposto o doente iniciou novo tratamento com golimumab não se verificando normalização das provas hepáticas. Até à data, não foram relatados casos de lesão hepática induzida por golimumab ^[32].

Após o transplante renal, o doente encontrava-se sob terapêutica imunossupressora tripla. Os inibidores de calcineurina podem provocar elevação moderada dos marcadores hepáticos. Apesar de rara, pode ocorrer hepatotoxicidade, tendo sido reportada em recetores de transplante hepático ou pulmonar. Na hepatotoxicidade induzida por tacrolimus destaca-se a elevação dos valores das enzimas hepáticas, isolada ou acompanhada dum padrão laboratorial colestático ligeiro e hiperbilirrubinémia ^[33]. Por outro lado, apesar de os efeitos adversos mais frequentes do micofenolato mofetil serem gastrointestinais ou hematológicos, existem alguns casos relatados de hepatotoxicidade induzida por este fármaco ^[34, 35]. Adicionalmente a prednisolona apenas está associada a elevação transitória dos valores das enzimas hepáticas e hepatomegalia, sem hepatotoxicidade clinicamente relevante. No entanto, o tratamento com doses elevadas deste fármaco tem sido associado a hepatotoxicidade ^[36, 37].

A RM e ecografia realizadas não revelaram lesões passíveis de obstruir dos ductos biliares e, por outro lado, os marcadores virais, nomeadamente HBsAg e anti-HCV, e autoimunes, nomeadamente, AMA e ANA (anti-sp100, anti-gp210) eram negativos. Desta forma, foram excluídas várias causas de colestase.

Com o surgimento de hepatomegalia e uma massa dolorosa no epigastro e hipocôndrio direito expandiram-se as hipóteses de diagnóstico também para doença infiltrativa hepática. Só a biópsia hepática permitiu estabelecer o diagnóstico definitivo de amiloidose AA.

Atualmente não existem exames de imagem não invasivos capazes de demonstrar especificamente a presença de amiloide permitindo o diagnóstico e monitorização. Mesmo com suspeita clínica e radiológica, o diagnóstico de amiloidose depende da biópsia tecidual e posterior coloração com vermelho do Congo e técnicas de imunohistoquímica para confirmar a presença de depósitos de amiloide. A biópsia tem um risco de hemorragia associado, pelo que apenas deve ser considerada quando outros métodos não revelam depósitos de amiloide ^[38]. No doente em causa, o risco hemorrágico foi um dos fatores para protelar o exame invasivo, uma vez que possuía disfunção renal e anormalidades hemostáticas associadas e uma coagulopatia com défice de fator VII.

A amiloidose pode ser associada a hemorragias severas. Os fatores patogénicos que contribuem para a predisposição hemorrágica são heterogéneos e dependem do tipo de amiloidose e dos órgãos acometidos. Nos pacientes com amiloidose AL predominam anormalidades hemostáticas adquiridas, nomeadamente défices de fatores de coagulação (mais frequentemente do fator X), hiperfibrinólise e disfunção plaquetária. Tal facto pode ser explicado pelo envolvimento preferencial do fígado neste tipo de amiloidose e consequente interação das cadeias leves com os fatores de coagulação. Contrariamente, nos outros tipos de amiloidose, a deposição de amiloide e a consequente rutura de órgãos sólidos, foi proposta como a causa principal de hemorragia. A angiopatia amiloide com aumento da fragilidade dos vasos sanguíneos também pode promover a hemorragia ^[39], o que neste caso se admite como factor relevante na persistência de hemorragia digestiva apesar das terapêuticas endoscópicas e cirúrgicas.

A deposição de amiloide no tecido adiposo abdominal é observada exclusivamente na amiloidose sistémica, pelo que a biópsia de tecido adiposo abdominal é um método simples e seguro, originalmente descrito em 1973, para o diagnóstico desta patologia. No doente em causa, este exame era negativo, sendo que, apesar de a especificidade se aproximar dos 100% e a sensibilidade varia entre 52 e 88%. Os falsos negativos podem ser atribuídos ao tamanho pequeno da amostra de

tecido adiposo, escassa deposição de amiloide, técnica de coloração inadequada, características do paciente e tipo de amiloidose sistémica ^[40, 41].

Por outro lado, um estudo de 2011 propôs o Fibroscan como um exame rápido, não invasivo e complementar de diagnóstico da amiloidose hepática, sugerindo que os depósitos de amiloide podem ser um obstáculo à propagação das ondas ecográficas e elásticas. Concluíram que, um valor de elastografia superior a 17.3kPa, num doente com hepatomegalia, colestase assintomática ou gamapatia monoclonal isolada, e ausência de evidência de outra doença hepática, sugere o diagnóstico de amiloidose hepática com boa especificidade ^[42]. Tal recomendação era aplicável no caso clínico apresentado.

De referir, ainda, que o facto de o doente apresentar doença renal crónica de novo pode ter sido um fator de confusão dificultando o diagnóstico precoce, uma vez que, tal como referido anteriormente, o órgão mais frequentemente afetado pela amiloidose sistémica é o rim.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de amiloidose AA, o tratamento tem como objetivo controlar a doença de base e o processo inflamatório, diminuindo os níveis de AAS para os valores normais basais (< 3 mg/L). Se os valores atingidos forem constantemente inferiores a 10 mg/L, a sobrevida a 10 anos aumenta para 90%. Quando os valores são superiores ou iguais a 10 mg/L, este prognóstico é inferior a 40% ^[43].

A AAS é produzida nos hepatócitos após estimulação por citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e o TNF-alfa, sugerindo estas citocinas como potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da amiloidose AA ^[44].

Alguns estudos retrospectivos e casos reportados demonstraram a eficácia de inibidores do TNF-alfa, como o etanercept, infliximab ou adalimumab, no tratamento da amiloidose AA. No entanto, apesar desta terapêutica diminuir as proteínas de fase aguda, como a PCR e a AAS, a normalização completa dos seus níveis séricos é rara ^[45]. Por outro lado, apesar de os inibidores do TNF-alfa melhorarem significativamente os sintomas dos doentes com EA, aproximadamente 40% não tem resposta adequada, necessitando de alterar a terapêutica ^[14]. O doente em causa representa este grupo, uma vez que sua terapêutica foi alterada de etanercept para golimumab e, posteriormente, para tocilizumab.

A inibição da ligação da IL-6 ao seu recetor pelo tolicizumab, um anticorpo monoclonal, impede a síntese hepática de AAS e PCR. Um estudo retrospectivo multicêntrico francês publicado em 2015 propôs que este fármaco não só bloqueia a

transcrição de AAS, como também permite a regressão dos depósitos proteicos ^[46]. Um outro estudo de 2013 demonstrou vantagem do tocilizumab sobre a terapêutica anti-TNF-alfa, uma vez que os níveis de AAS após o tratamento foram menores e a TFG pós tratamento foi superior (73% vs 34%, respetivamente). Ao contrário dos inibidores do TNF-alfa, o tocilizumab pode normalizar os níveis séricos de SAA, com taxas de eficácia variáveis entre 73 e 100%, em diferentes artigos ^[46, 49]. No entanto, apesar do seu efeito farmacológico relevante, a inibição da IL-6 não melhorou significativamente a sintomatologia dos doentes ^[46-48]. Desta forma, o tocilizumab é recomendado em doentes com doença refratária a terapêutica anti-TNF-alfa ^[46]. Desconhece-se a sua eficácia no contexto de doença renal crónica em hemodiálise.

Por outro lado, é importante salientar que os efeitos terapêuticos deste fármaco podem variar nos diferentes órgãos, sendo que os melhores resultados reportados foram ao nível da função renal, e com a doença subjacente, sendo que a maioria dos estudos foi em doentes com artrite reumatoide ^[48, 50, 51]. Serão necessários mais estudos para averiguar a eficácia deste fármaco em amiloidose AA com outras doenças inflamatórias crónicas de base e com envolvimento de outros órgãos.

Os glicosaminoglicanos são um constituinte universal de todos os depósitos de amiloide e a inibição da sua interação com as fibrilas de amiloide, através do eprosionato, é uma estratégia promissora para o tratamento da amiloidose ^[52].

Para além do tratamento do processo inflamatório adjacente, também é importante providenciar um tratamento de suporte, de acordo com o órgão afetado pela deposição de amiloide. Como tal, é necessária uma equipa multidisciplinar que coordene o melhor tratamento para o envolvimento sistémico desta doença ^[53].

Este caso ilustra as dificuldades diagnósticas e tratamento de uma manifestação hepática grave de uma doença multi-sistémica, em que, apesar de todas as medidas de abordagem multidisciplinar, não tivemos sucesso.

Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Cilénia Baldaia, pela disponibilidade, empenho e interesse que demonstrou ao longo da elaboração deste Trabalho Final.

Ao Doutor Artur Costa Silva e Departamento de Anatomia Patológica, pela disponibilização das imagens histológicas da biópsia hepática.

A todos os que me apoiaram ao longo do meu percurso académico.

Referências Bibliográficas

1. Sipe, J.D., Benson, M.D., Buxbaum, J.N., Ikeda, S.I., Merlini, G., Saraiva, M.J.M., et al. (2016) Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*, 23, 209–213.
2. Street, R.H., Nw, L. and Foard, D. (2017) Amyloidosis Overview. Centre for Amyloidosis & Acute Phase Proteins. National Amyloidosis Centre, 1-21.
3. Lane, T., Pinney, J.H., Gilbertson, J.A., Hutt, D.F., Rowczenio, D.M., Mahmood, S., et al. (2017) Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*, 24, 162–166..
4. Park, M.A., Mueller, P.S., Kyle, R.A., Larson, D.R., Plevak, M.F. and Gertz, M.A. (2003) Primary (AL) Hepatic Amyloidosis. *Medicine*, 82, 291–298.
5. Pepys, M.B. (2006) Amyloidosis. *Annual Review of Medicine*, 57, 223–241.
6. Merlini, G. and Bellotti, V. (2003) Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 349, 583–596.
7. European Association for the Study of the Liver (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 51, 237–267.
- 8., Corpechot, U., Invernizzi, C., Jones, P., Marzioni D., M., et al. (2017) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*, 67, 145–172.
9. Syed, U., Companioni, R., Alkhawam, H., Walfish, A. (2016) Amyloidosis of the gastrointestinal tract and liver: clinical context, diagnosis and management. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016, 28, 1109-1121.
10. Urban, B. a, Fishman, E.K., Goldman, S.M., Scott, W.W., Jones, B., Humphrey, R.L., et al. (1993) CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 13, 1295–308.
11. Hemminki, K., Li, X., Försti, A., Sundquist, J. and Sundquist, K. (2012) Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*, 12, 974.
12. Browning, M.J., Banks, R.A., Tribe, C.R. and Hollingworth, P. (1985) Ten Years' Experience of an Amyloid Clinic - A Clinicopathological Survey. *Quarterly Journal of Medicine*, 215, 213-227.
13. Glenner, G.G. (1980) Amyloid Deposits and Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 302, 1333–1343.
14. Taurog, J.D., Chhabra, A. and Colbert, R.A. (2016) Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *New England Journal of Medicine*, 374, 2563–2574.

15. Lehtinen, K. (1993) Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 52, 174–6.
16. Singh, G., Kumari, N., Aggarwal, A., Krishnani, N. and Misra, R. (2007) Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*, 34, 371–373.
17. Wechalekar, A.D., Gillmore, J.D. and Hawkins, P.N. (2016) Systemic amyloidosis. *The Lancet*, 387, 2641–2654.
18. Lachmann, H.J. and Hawkins, P.N. (2006) Systemic amyloidosis. *Current Opinion in Pharmacology*, 6, 214–220.
19. Lachmann, H.J., Goodman, H.J.B., Gilbertson, J.A., Gallimore, J.R., Sabin, C.A., Gillmore, J.D., et al. (2007) Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 356, 2361–71.
20. Sarsik, B., Sen, S., Secil, F., Salih, U., Toz, H. and Yilmaz, F. (2012) Pathology – Research and Practice Hepatic amyloidosis: Morphologic spectrum of histopathological changes in AA and nonAA amyloidosis. *Pathology -- Research and Practice*, 208, 713–718.
21. Shin, Y.M. (2011) Hepatic amyloidosis. *The Korean Journal of Hepatology*, 17, 80–83.
22. Ebert, E.C. and Nagar, M. (2008) Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *American Journal of Gastroenterology*, 103, 776–787.
23. Wang, Y.-D., Zhao, C.-Y. and Yin, H.-Z. (2012) Primary hepatic amyloidosis: a mini literature review and five cases report. *Annals of hepatology*, 11, 721–7.
24. Gertz, M. a and Kyle, R. a (1997) Hepatic amyloidosis: Clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology*, 25, 118–121.
25. Gertz, M.A., Comenzo, R., Falk, R.H., Fermand, J.P., Hazenberg, B.P., Hawkins, P.N., et al. (2005) Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *American Journal of Hematology*, 79, 319–328.
26. Aragon, G. and Younossi, Z.M. (2010) When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 77, 195–204.
27. Zimmerman, H.J. (2000) Drug-Induced Liver Disease. *Hepatotoxicity: Clinics in Liver Disease*, 4, 73–96.
28. Yilmaz, H., Kocabas, H. and Erkin, G. (2013) The effect of etanercept on a case of amyloidosis secondary to ankylosing spondylitis : results of 2-year follow-up. *Acta Reumatol Port*, 38, 299–301.
29. Harada, K., Akai, Y., Koyama, S., Ikenaka, Y. and Saito, Y. (2008) A case of autoimmune hepatitis exacerbated by the administration of etanercept in the patient with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 27, 1063–1066.

30. Dominique, L. (2008) Liver toxicity of TNF α antagonists. *Joint Bone Spine*, 75, 636–638.
31. Björnsson, E.S., Gunnarsson, B.I., Gröndal, G., Jonasson, J.G., Einarsdottir, R., Ludviksson, B.R., et al. (2015) Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13, 602–608.
32. Tran-Minh, M.L., Sousa, P., Maillet, M., Allez, M. and Gornet, J.M. (2017) Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World Journal of Hepatology*, 9, 613–626.
33. Yadav, D.K., Gera, D.N., Gumber, M.R., Kute, V.B., Patel, M.P., Vanikar, A. V., et al. (2013) Tacrolimus-induced severe cholestasis complicating renal transplantation. *Renal Failure*, 35, 735–737.
34. Halloran, P.F. (2004) Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 351, 2715–2729.
35. Dizdar, O.S., Ersoy, A., Yıldız, A., Ayar, Y., Oruç, A. and GUL, C.B. (2015) Analysis of Liver Function Test Abnormalities in Kidney Transplant Recipients: 7 Years Experience. *Pak J Med Sci*, 32 (6), 1330-1335.
36. Topal, F., Özaslan, E., Akbulut, S., Küçükazman, M., Yüksel, O. and Altıparmak, E. (2006) Methylprednisolone-induced toxic hepatitis. *Annals of Pharmacotherapy*, 40, 1868–1871.
37. Caster, O., Conforti, A., Viola, E. and Edwards, I.R. (2014) Methylprednisolone-induced hepatotoxicity: Experiences from global adverse drug reaction surveillance. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70, 501–503.
38. Kim, S.H., Han, J.K., Lee, K.H., Won, H.J., Kim, K.W., Kim, J.S., et al. (2003) Abdominal amyloidosis: Spectrum of radiological findings. *Clinical Radiology*, 58, 610–620.
39. Sucker, C., Hetzel, G.R., Grabensee, B., Stocksclaeder, M. and Scharf, R.E. (2006) Amyloidosis and Bleeding: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, 47, 947–955.
40. Van Gameren, I.I., Hazenberg, B.P.C., Bijzet, J. and Van Rijswijk, M.H. (2006) Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis and Rheumatism*, 54, 2015–2021.
41. Takao, S., Tanaka, K., Miyazaki, M., Tanaka, M., Ohashi, T., Kato, M., et al. (2013) A case of fatal intrahepatic cholestasis with primary AL amyloidosis: Is early diagnosis possible? *Clinical Journal of Gastroenterology*, 6, 386–389.
42. Loustaud-Ratti, V., et al. (2011) Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: Fibroscan, a new tool. *Amyloid*, 18, 19–21.
43. Gillmore, J.D., Lovat, L.B., Persey, M.R., Pepys, M.B. and Hawkins, P.N. (2001) Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating

- concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*, 358, 24–29.
44. Hagihara, K., Nishikawa, T., Isobe, T., Song, J., Sugamata, Y. and Yoshizaki, K. (2004) IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid a (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 314, 363–369.
 45. Fernández-Nebro, A., Olivé, A., Castro, M.C., Varela, A.H., Riera, E., Irigoyen, M. V., et al. (2010) Long-term TNF- α Blockade in Patients with Amyloid A Amyloidosis Complicating Rheumatic Diseases. *American Journal of Medicine*, 123, 454–461.
 46. Courties, A., Grateau, G., Philippe, P., Flipo, R.M., Astudillo, L., Aubry-Rozier, B., et al. (2015) AA amyloidosis treated with tocilizumab: Case series and updated literature review. *Amyloid*, 22, 84–92.
 47. Sieper, J., Porter-Brown, B., Thompson, L., Harari, O. and Dougados, M. (2014) Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: Results of randomised, placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73, 95–100.
 48. Lane, T., Gillmore, J., Wechalekar, A., Hawkins, P. and Lachmann, H. (2015) Therapeutic blockage of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature. *Clinical and experimental rheumatology*, 33, 46–53.
 49. Okuda, Y., Ohnishi, M., Matoba, K., Jouyama, K., Yamada, A., Sawada, N., et al. (2014) Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Modern Rheumatology*, 24, 137–143.
 50. Matsui, M., Okayama, S., Tsushima, H., Samejima, K., Kanki, T., Hasegawa, A., et al. (2014) Therapeutic Benefits of Tocilizumab Vary in Different Organs of a Patient with AA Amyloidosis. *Case Reports in Nephrology*, 2014, 1–6.
 51. Hakala, M., Immonen, K., Korpela, M., Vasala, M. and Kauppi, M.J. (2013) Good medium-term efficacy of tocilizumab in DMARD and anti-TNF- α therapy resistant reactive amyloidosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72, 464–465.
 52. Murray, S.E., Ledford, J.G., Ph, D., Marques, M., Anderson, R.L., Metwali, N., et al. (2016) Eprosinate for the Treatment of Renal Disease in AA Amyloidosis. *New England Journal*. 356, 23, 2349–2360.
 53. Hazenberg, B.P.C. (2013) Amyloidosis. A clinical overview. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 39, 323–345.
 54. Valkenburg, L.H.A. and Cats, A. (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis A Proposal for Modification of the New York Criteria. *Arthritis and Rheumatism* 27, 361–363.

Quadros e Figuras

	22-04-2015	08-02-2016	25-10-2016	23-02-2017	11-05-2017
Hb (g/dl)	7.2	11	11.2	9.7	12.1
VGM (fL)	90	85	85.4	86.2	70.6
HGM (pg)	90.0	27.8	25.8	25.2	24.3
CMHG (g/dL)	28.5	32.4	30.3	29.2	30.4
Leucócitos (/L)	9080	6170	7470	8170	6820
Neutrófilos (%)	74.5	62.7	73.5	56.9	58
Linfócitos (%)	16.7	29	21.1	31.4	30.8
Plaquetas (/L)	543 000	183 000	239 000	289 000	218 000
TP (s)	11.5	11.7			13.5
aPTT (s)	28.7	33.8			38.1
Ureia (mg/dL)	186	65	109		69
Creatinina (mg/dL)	4.31	4.2	6.84	4.97	5.21
TFG (mL/min/1.73)	14.6	15	8.3	12.1	11.5
ALT (U/L)	11	10.8	33	26	30
AST (U/L)	21	17	32	36	35
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.38		0.58	0.81	
LDH (U/L)		277			212
FA (U/L)	160		256	323	
GGT (U/L)	344	163	279	416	477
PCR (mg/dL)	3.9	2.7			4.68

Quadro 1 - Evolução analítica do doente



Figura 1 - Ecografia abdominal:aumento de volume do fígado sem nódulos.

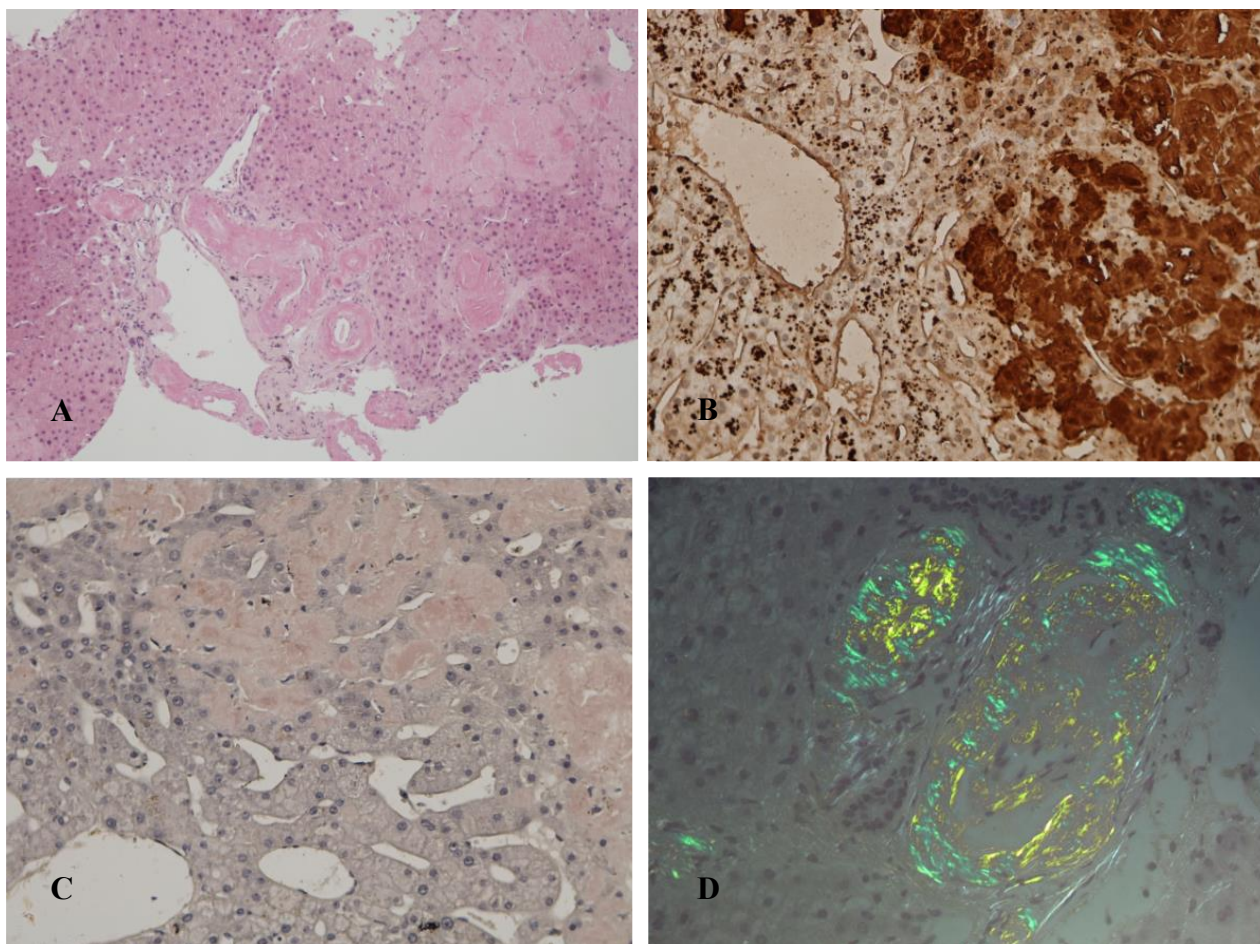


Figura 2 - Biópsia hepática corada com Hematoxilina-Eosina (A), demonstrando a deposição de amiloide entre os hepatócitos. O exame imunohistoquímico mostrou uma densidade elevada de proteína amiloide A (B). Os depósitos extracelulares de amiloide tornam-se evidentes com a coloração Vermelho do Congo (C) e tornam-se birrefringentes sob luz polarizada (D).

Anexos

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
A β 2M	β 2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β 2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C-terminal variants), skin (C-terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α , variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
A β	A β protein precursor, wild type	L	A	CNS
	A β protein precursor, variant	L	H	CNS
A α Syn	α -Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant (Pro)calcitonin	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumours
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin I	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic

*Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

*ADan is the product of the same gene as ABri.

**Also called amylin.

Quadro 2 - Fibrilas de proteína amiloide e seus precursores nos humanos, adaptado de Sipe, J.D., Benson, M.D., Buxbaum, J.N., Ikeda, S.I., Merlini, G., Saraiva, M.J.M., et al. (2016) Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid, 23, 209–213.

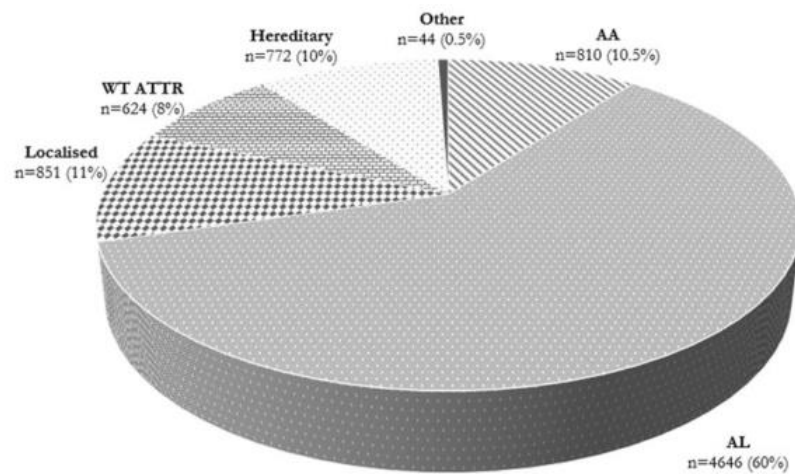


Figura 3 - Proporção entre os tipos de amiloidose diagnosticados no Centro Nacional de Amiloidose de Inglaterra, adaptado de Lane, T., Pinney, J.H., Gilbertson, J.A., Hutt, D.F., Rowczenio, D.M., Mahmood, S., et al. (2017) Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*, 24, 162–166.

Hepatocellular cholestasis
Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis
Benign Infiltrative diseases (amyloidosis, sarcoidosis)
Drug-induced cholestasis (DILI, cholestatic form)
(Mono-)Genetic diseases (e.g., benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1–3, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1–3, intrahepatic cholestasis of pregnancy, persistent hepatocellular secretory failure, erythropoietic protoporphyria)
Infiltration by malignant diseases
Nodular regenerative hyperplasia
Paraneoplastic (Hodgkin's disease, renal cell carcinoma)
Sepsis
Total parenteral nutrition
Vascular diseases (e.g. Budd-Chiari syndrome, sinusoidal obstruction syndrome, congestive hepatopathy)
Viral hepatitis, cholestatic form
Cholangiocellular/biliary cholestasis
Primary biliary cholangitis
Primary sclerosing cholangitis
IgG4-associated cholangitis
Secondary sclerosing cholangitis, e.g. due to cholangiolithiasis, ischemia (Shock, polytrauma, intensive care therapy), telangiectasia, vasculitis, infectious diseases (AIDS or other immunodeficiency)
Cystic fibrosis
Drug-induced cholangiopathy ("drug-induced liver injury")
'Ductal plate malformations': von Meyenburg complexes (biliary hamartomas), Caroli syndrome, congenital liver fibrosis
Graft-vs.-Host disease
Idiopathic ductopenia
Langerhans cell histiocytosis

Quadro 3 - Diagnóstico diferencial de colestase intra- e extra-hepática no adulto, adaptado de U., Corpechot, C., Invernizzi, P., Jones, D., Marzioni, M., et al. (2017) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of hepatology, 67,145–172.

Critérios de Nova Iorque para o diagnóstico de Espondilite Anquilosante
<ol style="list-style-type: none">1. Limitação da mobilidade da coluna lombar nos 3 planos (flexão anterior, flexão lateral e extensão)2. Dorsolombalgia ou lombalgia baixa3. Limitação da expansão torácica 2.5 cm ou menos, ao nível do quarto espaço intercostal <p>Diagnóstico definitivo de Espondilite Anquilosante se 1) sacroileíte bilateral grau 3-4 associada a pelo menos um critério clínico; ou 2) sacroileíte grau 3-4 unilateral ou grau 2 bilateral associada ao critério clínico 1. ou aos critérios 2. e 3.</p> <p>Diagnóstico provável de Espondilite Anquilosante se sacroileíte bilateral grau 3-4 existente sem qualquer sinal ou sintomas que preencham os critérios clínicos.</p>

Quadro 4 - Critérios de Nova Iorque para o diagnóstico de Espondilite Anquilosante, adaptado de Valkenburg, L.H.A. and Cats, A. (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis A Proposal for Modification of the New York Criteria. Arthritis and Rheumatism 27, 361-363.